Özgün Araştırma / Original Article

DOI: 10.14235/bas.galenos.2018.2571
Bezmialem Science 2019;7(2):118-23

Tiroid Kanseri Hastalarında İyot-131 Tedavisi Öncesi ve Sonrası Kromozom Anomalileri Üzerine Sitogenetik Araştırmalar

Cytogenetic Studies of Chromosome Abnormalities in Thyroid Cancer Patients Before and After Iodine-131 Treatment

Seda ÖDEN[1], Sezen ATASOY[1], Mustafa DEMİR[2], Ayhan DEVİREN[1]

[1]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Tiroid kanseri, endokrin sistemin en sık görülen kötü huylu tümörleri arasındadır. Tedavisinde cerrahi ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinde risk grubuna göre iyot-131 (I-131) ablasyonu uygulanmaktadır. Cerrahi yöntemle tümüyle çıkarılamayan tiroid dokusunu harap etmek veya metastazların tedavisi için kullanılan I-131, iyonize edici radyasyona (IR) sahip olup, potansiyel mutajenik ve karsinojenik etkiler oluşturabilmektedir. Amacımız; aynı dozda genotoksik ajana maruz kalmış tiroid kanserli hastalarda I-131 tedavisinin kromozomlar üzerinde oluşturduğu hasarı araştırmaktır.

Yöntemler: Yirmi hastanın ve kontrol olarak 20 sağlıklı bireyin perifer kanları çalışma materyali olarak kullanılmıştır. Hastalardan I-131 tedavisi öncesi bir sefer, tedavi bittikten sonra 15. gün, 1. ay ve 2. ay olmak üç sefer kan alınmıştır. Örneklerde meydana gelen tüm kromozom anomalileri, spontan kromozom kırıkları ve kardeş kromatid değişimi (KKD) sitogenetik yöntemlerle analiz edilmiştir.

Bulgular: Ablasyon tedavisi alan hastaların perifer kanlarından elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde, çalışmamızda kromozom kırıkları, kromozom anomalisi ve KKD için anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Olguların karyotiplenen metafaz sahalarında sayısal ve yapısal açıdan kromozom anomalisi gözlenmemiştir. İstatistiksel olarak Aspin Welch test ile değerlendirilen kromozom kırıkları ve KKD sonuçları kontrol grubuna oranla değişkenlik göstermemiştir. Bu değişkenliğin t değerleri sırasıyla -1,001, -1,654 ve p>0,05 olmak üzere anlamlı bulunamamıştır.

Sonuç: Bulgularımız uygulanan bu terapötik dozda hastaların erken dönemde gözlenebilecek sitogenetik anomali risklerini

ABSTRACT

Objective: Thyroid cancer is among the most common endocrine malignancies. Initial management consists surgery and ablation. I-131,which is used to damage surgically unremoved thyroid tissue or treat metastases, is a source for ionizing radiation (IR), also generates potential mutagenic and carcinogenic effects.The purpose of research is to investigate the damage on chromosomes at the I-131 treatment of thyroid cancer patients exposed to the same dose of genotoxic agent.

Methods: Peripheral blood of 20 patients and 20 healthy control individuals were used in study. Materials were collected from patients before the I-131 treatment and three times on the 15th day, the first and second month after the I-131 treatment. All chromosome abnormalities, spontaneous chromosomal breakages, and sister chromatid exchange (SCE) were analyzed by cytogenetic methods in the samples.

Results: The results obtained from peripheral blood of patiens who received ablation therapy revealed no significant increase for chromosome breakages, chromosome abnormalities, and SCE. Karyotyped metaphase spreads showed none of the structural and numerical chromosome abnormalities.The results of chromosome breakages and SCE have been statistically assessed by Aspin Welch test and did not differ from the control group.The t values of this variability were found to be -1.001,-1.654, respectively, and p>0.05.

Conclusion: Our results demonstrate that applied therapeutic clinical dose does not show cytogenetic abnormalities risks of the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sezen ATASOY, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 414 30 00 **E-posta:** sezenatasoy@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-5063-5053

Atıf: Öden S, Atasoy S, Demir M, Deviren A. Tiroid Kanseri Hastalarında İyot-131 Tedavisi Öncesi ve Sonrası Kromozom Anomalileri Üzerine Sitogenetik Araştırmalar. Bezmialem Science 2019;7(2):118-23.

©Telif Hakkı 2019 Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi
Bezmiâlem Science, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Geliş Tarihi/Received: 07.05.2018
Kabul Tarihi/Accepted: 19.09.2018

içermediğini göstermektedir. I-131 kullanımının tiroid kanser tedavisinde iyi bir seçenek olduğu, fakat tedavi sırasında hastaların IR maruziyeti dikkate alındığında, uzun süre takip edilmesi ve olası komplikasyonların önlenmesi için gerekli kontrollerin hekim tarafından yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Tiroid neoplazmları, sitogenetik, iyonize edici radyasyon, kromozom anomalileri

early period in patients.I-131 treatment is a good option for the treatment of thyroid cancer,but also we recommend that physicians should perform long term follow-up examinations for IR exposed patients and prevent possible complications.

Keywords: Thyroid neoplasms, cytogenetics, ionizing radiation, chromosome aberrations

Giriş

Tiroid kanseri, endokrin sistemin kötü huylu tümörleri arasında en sık gözlenen kanser çeşididir ve bütün kanserlerin %1-2'sini oluşturmaktadır (1). Tiroid kanserlerinin büyük kısmında herhangi bir etiyolojik faktör saptanmaz iken, açıkça gösterilmiş tek faktör çocuklukta boyun bölgesine alınan radyasyon maruziyetidir. Tiroid kanseri ve radyasyon arasındaki ilişki geçmişte tanımlanmış olup, boyun bölgesine alınan radyasyonun kanser riskini artırdığı daha sonra yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2-4).

Hastalığın tedavisinde cerrahi (total ya da totale yakın tiroidektomi) ve iyi diferansiye tiroid kanserlerinde risk grubuna göre ilave olarak iyot-131 (I-131) ablasyon/tedavisi uygulanmaktadır. I-131, cerrahi sonrası artık tiroid veya tümör dokusunu ya da metastatik tümör dokusunu harap etmek için kullanılmaktadır (5). I-131, tiroid bezine olan yüksek affinitesi sayesinde tedavide başarı ile uygulanmaktadır. I-131 differansiye tiroid kanseri tedavisinin yanı sıra tiroid dokusunun görüntülemesinde ve hipertiroidizm tedavisinde de kullanılan, beta parçacıkları ve gama ışınları salan, 8 günlük yarılanma ömrüne sahip bir radyoizotoptur. I-131 tedavisinin temeli; hedef dokuda I-131 tutulumunun sağlanarak sitotoksik bir etkinin oluşturulmasıdır (6-8). I-131, iyonize edici radyasyona (IR) yol açar ve hücrelerin genetik yapısında mutajenik ve karsinojenik etkiler oluşturabilme potansiyeline sahiptir (8). Radyasyonun oluşturduğu etkinin %90'ının beta parçacıkları kaynaklı olduğu kabul edilmektedir (9). Tiroid kanseri hastalarında tedavi amaçlı kullanılan I-131'e maruziyetin oluşturduğu biyolojik hasarların araştırılması klinik ve tedavi yaklaşımları açısından hala önemini sürdürmektedir.

Hücre deoksiribonükleik asitindeki (DNA) hasarın kromozom düzeyinde tespit edilmesi için yapılan sitogenetik incelemelerden; kardeş kromatid değişimi (KKD), kromozom anomalisi ve kırık analizleri kromozom instabilitesinin *in vitro* göstergeleri olarak kabul edilmektedir (10). Kromozom instabilitesi; replikasyon, rekombinasyon, DNA tamiri, kromozom ayrılması veya hücre döngüsü kontrol noktalarında meydana gelen hatalara bağlı olarak kromozomlarda anomali gelişmesidir. Oluşan küçük hatalar çoğunlukla DNA onarım sistemleri tarafından onarılırken, yüksek düzeydeki hatalar apoptozu uyararak hücreyi ölüme yönlendirmektedir. Hücrede hataların birikimi ise mutasyonlara neden olarak karsinogenezin ilk basamağını oluşturmaktadır (11).

Düşük seviyelerde uygulanan IR'nin etkilerinin epidemiyolojik çalışmalar ile gösterilmesinin zor olması sebebiyle, sitogenetik incelemeler kullanılarak gösterilmesi tercih edilmektedir (9). Bizim çalışmamızda da tiroid hastalarına uygulanan I-131 tedavisinin kromozomlar üzerinde oluşturduğu hasarı belirlemek için sitogenetik analizler yapılması amaçlanmıştır. Ablasyon tedavisi için üniversitemizin Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na gelen tiroid kanser hastalarından tedavi öncesi, 100 miliküri (mCi) I-131 tedavisi bittikten 15 gün, 1 ay ve 2 ay sonra perifer kanlar alınmış, kan kültürü yapılarak KKD, kromozom anomali ve kırıkları sitogenetik yöntemlerle incelenmiştir.

Yöntemler

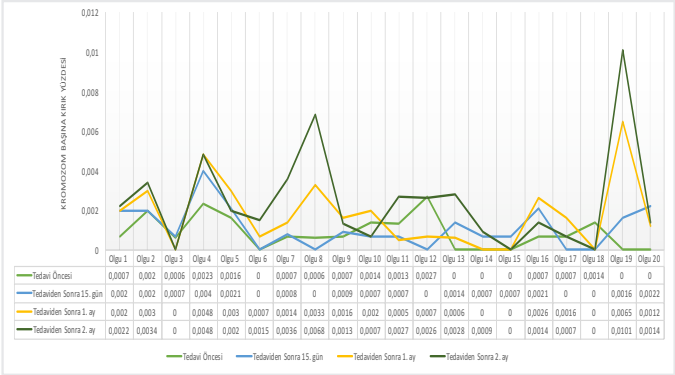
Tiroid kanseri tanısı alan, yaşları 18-72 arasında değişen ve ablasyon tedavisi ile I-131 uygulanmasına karar verilen 20 hastanın perifer kanları çalışma materyali olarak kullanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan hiç biri daha önce IR'ye maruz kalmamıştır. Hastalardan I-131 tedavisi öncesi bir sefer, tedavi bittikten sonra 15. gün, 1. ay ve 2. ay olmak üzere toplamda dört sefer kan alınmıştır. Kontrol grubu olarak sigara, alkol ve ilaç kullanmayan, son dönemde viral hastalık geçirmemiş olan 20 sağlıklı bireyin perifer kanı kullanılmıştır. Çalışma üniversitemizin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 29619 sayılı karar ile onaylanmış olup, olguların çalışma materyalleri bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldıktan sonra alınmıştır.

Örneklerde meydana gelen tüm kromozom anomalileri, spontan kromozom kırıkları ve KKD sitogenetik yöntemlerle incelenmiştir. Olgulardan lityum heparinli tüplerde (BD Vacutainer® Tubes, BD Diagnostics, NJ, USA) alınan perifer kanlarına 72 saatlik perifer kan kültürü uygulanmıştır. Kan kültürü için %20 fötal sığır serumu (Fetal Bovine Serum, FBS), L-glutamin, penisilin, streptomisin ve fitohemaglutinin içeren RPMI 1640 (Biological Industries, CT, USA) besiyeri kullanılmıştır. KKD yöntemi için; periferik kan kültürü sırasında timin analoğu olan 5-bromo-2'-deoksiüridin (5-BrdU) (Thermo Scientific, MA, USA) çözeltisi 100 µL olacak şekilde besiyerine eklenmiştir. 5-BrdU içeren tüpler kültür süresince ve sonrasındaki işlemlerde ışık almayacak şekilde muhafaza edilmiştir. Kültüre edilen hücreler standart tekniğe uygun olarak hipotonik şok ve fiksasyon aşamasından sonra lamlara yayılmış, KKD boyaması için ilk olarak Hoechst çözeltisinde bekletilmiş, sonra McBouline çözeltisi ile çalkalanarak arındırma işlemi yapılmıştır. Daha sonra lamlar cam petri kaplarına yerleştirilmiş ve üzerleri McBouline çözeltisiyle tamamen kaplanarak UV lamba altında 1 saat

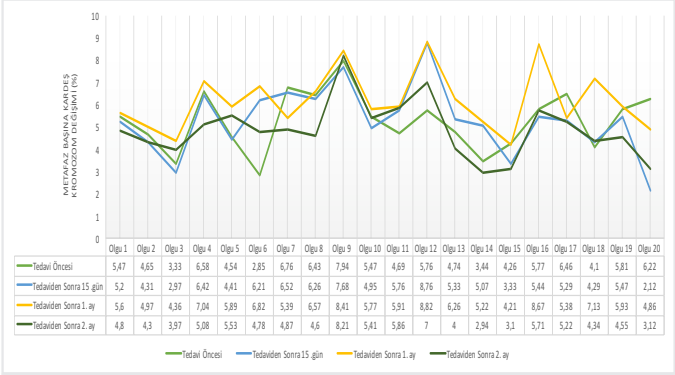
bekletilmiştir. Ardından lamlar tampon çözeltilerle yıkanmış ve %10'luk Giemsa ile boyama yapılmıştır (Şekil 1) (12). Kromozom anomalilerin analizi için; kültür sonrası örnekler konvansiyonel sitogenetik tekniğe uygun olarak lamlara yayılmış, önce 90°C'de yaşlandırılmış, sonra boyanmıştır (13). Analizde incelenen bant seviyesi en az 400 bant olmak üzere her olgu için en az 20 metafaz sahasından karyotipleme yapılmıştır. Karyotiplemede ISCN (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature) 2013 esas alınmıştır (14). Kromozom kırıklarının incelenmesi için solid boyama yönteminde yayma yapılan ve kuruyan preparatlar %20'lik Giemsa (Merck, Darmstadt, Germany) ile boyanmıştır. Boyama işlemlerinden sonra görüntüleme için hazır hale gelen bütün preparatlar ışık mikroskobu (Nikon Eclipse E600, Nikon, Tokyo, Japan) ile incelenmiş, x10 objektifi ile taranan preparatlardaki değerlendirilecek sahalar x100 objektifi ile analiz edilmiştir.



Şekil 1. Olgu 20'ye ait metafaz plağında gözlenen kardeş kromatid değişiminin mikroskop görüntüleri (KKD gözlenen kromozomlar kırmızı ok ile gösterilmiştir.)



Şekil 2. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kromozom kırıklarının takip edilen süre boyunca değişimi



Şekil 3. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası kardeş kromatid değişimlerinin takip edilen süre boyunca değişimi

İstatistiksel Analizler

İstatiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences Statistics Versiyon 17.0 (SPSS Inc., IL, USA) analiz programı kullanılarak yapılmıştır. Analizi yapılan veriler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. İncelemeler sonunda elde edilen kromozom kırık oranları ve KKD sonuçları Aspin Welch testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kromozom kırıklarının ve KKD'nin kontrol grubuna oranla değişkenliğinin t değeri sırasıyla -1,001 ve -1.654 olarak ve p>0,05 olmak üzere anlamlı bulunmamıştır.

Bulgular

Olguların demografik bilgileri ve tespit edilen karyotipleri Tablo 1'de, I-131 tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 15. gün, 1. ay ve 2. aydaki kromozom kırıkları ve KKD bulguları ile süreç boyunca değişimleri sırasıyla Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir. Araştırmaya dahil edilen 20 olgunun demografik bilgileri incelendiğinde ortalama yaşın 44,6 yıl olduğu, örneklem grubunun %85'inin (n=17) kadın, %15'nin (n=3) erkek olduğu görülmektedir. Toplam 17 kadın olgunun %35'i günde 3-4 sigara ve toplam

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri ve takip edilen süre boyunca tespit edilen karyotipleri

	Yaş/Cinsiyet	Karyotip
Olgu 1	43, K	46, XX
Olgu 2	62, K	46, XX
Olgu 3	18, K	46, XX
Olgu 4	40, K	46, XX
Olgu 5	72, E	46, XY
Olgu 6	42, K	46, XX
Olgu 7	43, K	46, XX
Olgu 8	52, K	46, XX
Olgu 9	44, K	46, XX
Olgu 10	42, K	46, XX
Olgu 11	63, K	46, XX
Olgu 12	38, K	46, XX
Olgu 13	41, K	46, XX
Olgu 14	33, E	46, XY
Olgu 15	62, E	46, XY
Olgu 16	24, K	46, XX
Olgu 17	42, K	46, XX
Olgu 18	44, K	46, XX
Olgu 19	52, K	46, XX
Olgu 20	35, K	46, XX

3 erkeğin %33'ü günde 1 paket sigara kullandığını belirtmiştir.

Çalışmamızda 100 mCi I-131 tedavisi alan hastalar değerlendirilmiş olup, yapılan takip süresince bu hastalarda sitogenetik analizler açısından herhangi bir anomali bulgusu gözlenmemiştir. Sitogenetik analizlerin sonuçları ile olguların klinik ve demografik bilgileri beraber değerlendirildiğinde benzer örneklemde benzer değişken içeren herhangi bir bulgu gözlenmemiştir. İncelenen örneklerde tedavi öncesi ortalama kırık yüzdesi 0,0009 iken, tedavi sonrası 15. gün, 1. ay ve 2. ay sonunda ortalama kırık yüzdeleri sırasıyla 0,0012, 0,0018 ve 0,0024'tür. Hastalarda kırık yüzdeleri tedavi sonrasında artış göstermekle birlikte, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. İncelenen örneklerde tedavi öncesi ortalama KKD yüzdesi 5,26 iken, tedavi sonrası 15. gün, 1. ay ve 2. ay sonunda ortalama KKD yüzdeleri sırasıyla 5,29, 6,16 ve 4,87'dir. Tedavi öncesi ve sonrasında hastalar arasında KKD bakımından bir tutarlılık gözlenememiştir. I-131 tedavisi alan olguların KKD sıklığı ile kontrol grubunun KKD sıklığı arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Olguların izlem süresi boyunca karyotiplenen metafaz sahalarında ise sayısal ve yapısal açıdan kromozom anomalisi gözlenmemiştir. İstatistiksel olarak değerlendirilen kromozom kırıkları ve KKD, kontrol grubuna oranla değişkenlik göstermemiştir.

Tartışma

Normal bir hücrede birçok mutasyonun aşamalı olarak birikmesi sonucunda genomun kararsızlaşması ile instabilite oluşmaktadır. IR; hücre içi makromoleküllerle etkileşime girmek ve hücresel metabolizmayı değiştirmek suretiyle, serbest radikallerin oksitlenmesinde indirekt olarak, baz değişimleri ve DNA tek/çift zincir kırıkları gibi hasarlar ile hücre DNA'sında direkt olarak instabilitenin güçlü bir uyarıcısı rolündedir (15,16). Kromozom instabilitesinin göstergelerinden olan kromozom kırıkları ve KKD'nin çeşitli yöntemlerle incelenmesi hücrelerdeki hasarı belirlemek için kullanılan etkili yöntemlerdendir (10). Yeniden gen düzenlenmeleri ile sonuçlanan genomik stabilitenin kaybı, farklı tipte kanserlerin oluşumuna yol açan ve aynı zamanda kanser tedavisi sonrası görülen ikincil kanser riskini arttıran en önemli patolojik basamaklardan biridir (11).

I-131 tıp alanında teşhis ve tedavi amaçlı 1942 yılından beri kullanılmaktadır (17). I-131 kullanımının özellikle tiroid kanseri hastaları için sağladığı yarar tartışılmazdır. Bununla birlikte uygulamasının kolay ve ucuz olması bu yöntemi daha da uygun hale getirmektedir. Fakat I-131, bozunması sırasında gama ışınları ve beta parçacıklarının emilimi nedeniyle normal hücre ve dokular için de zararlı olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, I-131 tedavisi alan tiroid kanseri olan hastaların kan örneklerinde; geçici lökopeni, anemi ve trombositopeni gözlendiği, yüksek dozda IR'ye maruz kalan kişilerde kalıcı sitopeni gözlendiği bildirilmiştir (18-20). Ayrıca tanı ve tedavide düşük düzeyde IR'ye maruz kalan kişilerde kanser riski oluştuğu ve uzun süre IR tedavisi alan kişilerde akut ve kronik myeloid lösemi geliştiği gözlenmiştir. Yüksek dozda (800 mCi ve fazlası) IR tedavisi alan hastalarda lösemi geliştiği çeşitli çalışmalarla bildirilmiştir (21,22). Akut ve kronik miyeloid lösemilerde belirleyici kromozom anomalilerinden olan t (8;21), t (15;17), inv (16), t (9;11), t (6;9) ve inv (3) bulguları yaptığımız çalışmada gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, aynı dozda genotoksik ajana maruz kalmış 20 tiroid kanseri olan hastanın tedavisinde kullanılan 100 mCi I-131 tedavisinin oluşturduğu etkiyi sitogenetik incelemelerle araştırmak amaçlanmıştır. Tedavi alan hastalar gama ışınlarının ve dokuya direkt etki eden beta ışınlarının zararlı etkilerine maruz kaldığı için, tedavi öncesi ve tedavi sonrası perifer kanlarında kromozom hasarının belirlenebilmesine yönelik analizler yapılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi, IR'nin etkilerini incelemek için materyal olarak sıklıkla perifer kanı tercih edilmesinin sebepleri; lenfositlerin IR'ye yüksek derecede duyarlı olması, dolaşım sistemi aracılığıyla bütün vücudu dolaşması, elde edilmesinin kolay ve sayılarının fazla olması, kısa süreli kültür tekniklerinin basit ve uygulamalarının rahat olmasıdır (9,11).

Ablasyon tedavisi alan hastaların perifer kanlarından elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde, çalışmamızda kromozom kırıkları, kromozom anomalisi ve KKD için anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Bulgularımız; uygulanan bu terapötik dozda hastaların erken dönemde gözlenebilecek sitogenetik anomali risklerini içermediğini göstermektedir. Diğer taraftan, yaptığımız incelemeler perifer kan kültüründeki ikinci hücre bölünmesinin metafaz evresinde yapıldığı için, birinci bölünmedeki IR ilişkili kromozom anomalilerinin gözden kaçabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı zamanda, IR'ye maruziyet sonrasında zarar görmüş hücrelerin kültüre edildiğinde bölünemeyeceği, bölünme hızının yavaşlayabileceği ya da hasarlı hücrenin tamamen yok olabileceği için analiz edilen hücrelerin gerçek hasar oranlarını sınırladığı dikkate alınmalıdır. Parida ve ark. yaptıkları çalışmada, 74 hipertiroidi tanılı hastaya uygulanan I-131 tedavisi öncesi ve 3 ay sonrası perifer kanlarında kromozom hasarını mikronükleus yöntemi ile incelemişler ve çalışmamıza benzer olarak istatiksel anlamlılık elde edememişlerdir. Çalışmalarıyla düşük doz tedavi ile oluşan sitogenetik hasarın geçici ve geri dönüşümlü olabileceğini öne sürmüşlerdir (23).

İncelediğimiz olguların spontan kromozom hasarını etkileyecek bir bulguya; sigara içme alışkanlıkları, yaş ve cinsiyet faktörleri göz önüne alındığında rastlanmamıştır. Milosevic-Djordjevic ve ark. (24) ile Vrndic ve ark. (25) yaptıkları çalışmalarda bulgularımıza benzer şekilde yaş, cinsiyet, sigara içme alışkanlıkları ve kanser tipi açısından kromozom instabilite sıklığını karşılaştırarak, gruplar arasında bir farklılık gözlememişlerdir. Sonuçlar beraber değerlendirildiğinde, tedavi alan tiroid kanser hastalarında kromozom hasarının I-131 birikimiyle ilişkili olduğu, incelenen diğer faktörlere bağlı olmadığı düşünülmektedir.

Göz önünde bulundurulması gereken bir diğer konu ise dokuların radyasyona duyarlılığının değişkenlik gösterdiğidir. Çeşitli çalışmalar kromozom instabilitesinin alınan radyoaktif iyot miktarına ve tekrar sayısına göre değiştiğini bildirmiştir. Bununla beraber genetik yatkınlık, mesleki tehlike ve IR'ye maruz kalan bireylerin yaşam şekillerinin de hücrede oluşacak

hasarı etkileyebileceği çalışmalarla gösterilmiştir (26,27). Seo ve ark. (28) 100 mCi üzeri IR tedavisinin lösemi gelişimi ile ilişkili olduğunu, Teng ve ark. (29) 150 mCi üzeri IR'nin ikincil kanser gelişimi riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir.

IR'nin kromozom ve DNA yapısı üzerindeki modifiye edici etkisi iyi bilinmekle beraber, meydana getirdiği sonuçlar hala gizemini sürdürmektedir. Atom bombası mağdurları ile yapılan çeşitli çalışmalar etkilenen bireylerdeki artmış kromozom anomalilerinin en az yirmi yıl boyunca devam ettiğini göstermiştir (30-32). Yüksek dozda radyasyona maruz kalan bireylerin kromozom anomalileri uzun süreli araştırmalarla takip edilmesine rağmen, düşük dozda teşhis ve tedavi amaçlı kullanılan IR'ye maruz kalmanın sitogenetik etkileri ile ilgili uzun süreli çalışmalar sınırlıdır. Livingston ve ark. (33) araştırmalarında total tiroidektomi yapılan ve ablasyon tedavisi uygulanan bir hastanın 20 yıl boyunca belirli aralıklarla perifer kanını alarak sitogenetik bulgularını karşılaştırmışlardır. Buldukları sonuçlar, I-131 maruziyetine bağlı olarak sitogenetik etkilerin tedaviden sonra da devam ettiğini göstermiştir. Mikronükleus sayısı, hastanın aldığı tedaviden 5 yıl sonra, tedavi öncesine göre 10 kat daha yüksek bulunmuştur (11). 2017 yılında yaptıkları devam çalışmalarında ise, aynı hastanın perifer kan örneğini multicolor fluoresan in situ hibridizasyonu yöntemi ile inceleyip, resiprokal ve resiprokal olmayan translokasyonları önceki çalışmalarına göre daha yüksek oranda bulmuşlardır (33). Bu bulgular IR'nin kalıcı etkilerini göstermektedir. İnceledikleri olgudaki anomalilerin uzun süre boyunca devam etmesinin sebebi de; uzun ömürlü T-lenfositlerin ya da hematopoetik kök hücrelerin IR'den etkilenmesi olarak açıklanmaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız, IR'ye maruziyetin etkilerinin tespit edilebileceğini desteklemekle birlikte sınırlı sayıda olgunun değerlendirilmesi ve kısa takip süresi nedeniyle uzun dönem sonuçları hakkında yeterli bilgi vermemektedir.

Sonuç

Çalışmamızda kromozom seviyesinde DNA hasarının analizi yapılmış, kısa dönemli yapılan perifer kan incelemelerinde istatiksel olarak anlamlı bir sitogenetik bulguya rastlanmamıştır. Verilerimiz değerlendirildiğinde, I-131 kullanımının tiroid kanseri tedavisinde iyi bir seçenek olduğu görülmektedir. Fakat tedavi sırasında hastaların IR maruziyeti dikkate alındığında, hastaların uzun süre takip edilmesini ve olası komplikasyonların önlenmesi için gerekli kontrollerin hekim tarafından yapılmasını önermekteyiz. Olası DNA hasarlarının belirlenebilmesi için uyguladığımız sitogenetik yöntemler ve ileri düzey analizler kullanılabilir. Literatürde daha önce bildirilen veriler değerlendirildiğinde, daha büyük sayıda olgu-kontrol gruplarında, uzun süreli takip ile IR'nin hücre üzerindeki etkilerinin doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Etik Kurul Araştırmaları/29619

Hasta Onayı: Hastalardan yazılı onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Fikir: S.Ö., S.A., M.D., A.D., Tasarım: S.Ö., S.A., M.D., A.D., Veri Toplama ve Araştırma: S.Ö., S.A., Analiz Yorumlama: S.Ö., S.A., M.D., A.D., Literatür Tarama: S.Ö., S.A., Yazan: S.Ö., S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması olmadığı bildirilmiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje No: 26007).

Kaynaklar

1. Nguyen QT, Lee EJ, Huang MG, Park YI, Khullar A, Plodkowski RA. Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer. Am Health Drug Benefits 2015;8:30-40.
2. Kaplan MM, Garnick MB, Gelber R, Li FP, Cassady JR, Sallan SE, et al. Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. Am J Med 1983;74:272-80.
3. Crom DB, Kaste SC, Tubergen DG, Greenwald CA, Sharp GB, Hudson MM. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. Med Pediatr Oncol 1997;28:15-21.
4. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. Radiat Res 2010;174:840-50.
5. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:252-71.
6. Düsman E, Berti AP, Mariucci RG, Lopes NB, Vicentini VE. Mutagenicity of diagnostic and therapeutical doses of radiopharmaceutical iodine-131 in Wistar rats. Radiat Environ Biophys 2011;50:579-84.
7. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer—Treatment: State of the Art. Int J Mol Sci 2017;18. pii: E1292.
8. Wyszomirska, A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. Nucl Med Rev Cent East Eur 2012;15:120-3.
9. Gutiérrez S, Carbonell E, Galofré P, Creus A, Marcos R. Micronuclei induction by 131 I exposure: study in hyperthyroidism patients. Mutat Res 1997;373:39-45.
10. Gisselsson D. Chromosome instability in cancer: how, when, and why?. Adv Cancer Res 2003;87:1-29.
11. Livingston GK, Khvostunov IK, Gregoire E, Barquinero JF, Shi L, Tashiro S. Cytogenetic effects of radioiodine therapy: a 20-year follow-up study. Radiat Environ Biophys 2016;55:203-13.
12. Bayani J, Squire JA. Sister chromatid exchange. Curr Protoc Cell Biol 2005;22-7.
13. Schreck RR, Distèche CM. Chromosome banding techniques. Curr Protoc Hum Genet 1994;1-4.

14. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature (2013). Karger Medical and Scientific Publishers 2013.
15. Smith LE, Nagar S, Kim GJ, Morgan WF. Radiation-induced genomic instability: radiation quality and dose response. Health physics 2003;85:23-9.
16. Shimada M, Tsuchiya H, Matsumoto Y. Effect of different dose rates of ionizing radiation on ciliogenesis in hTERT-RPE1 cells. Energy Procedia 2017;131:444-7.
17. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19.12:1381-91.
18. Chow SM. Side effects of high-dose radioactive iodine for ablation or treatment of differentiated thyroid carcinoma. Journal-Hong Kong College Of Radiologists 2005;8:127.
19. Vrndic OB, Djurdjevic PM, Jovanovic DD, Teodorovic LCM, Kostic IR, Jeftic ID, et al. Blood cells in thyroid cancer patients: a possible influence of apoptosis. Open Medicine 2016;11:87-92.
20. Hu T, Meng Z, Zhang G, Jia Q, Tan J, Zheng W, et al. Influence of the first radioactive iodine ablation on peripheral complete blood count in patients with differentiated thyroid cancer. Medicine 2016;95.35.
21. Gupta R, Aggarwal G, Rahman K, Singh MK, Nityanand S. Acute myeloid leukemia following radioiodine therapy: Case report and brief literature review. Clinical Cancer Investigation Journal 2016;5:246.
22. Schroeder T, Kuendgen A, Kayser S, Kröger N, Braulke F, Platzbecker U, et al. Therapy-related myeloid neoplasms following treatment with radioiodine. Haematologica 2012;97:206-12.
23. Parida GK, Bal C, Dada R, Tripathi M, Dwivedi S. Study of cytogenetic toxicity of low-dose radioiodine therapy in hyperthyroid patients using a micronuclei assay. Nucl Med Commun 2016;37:800-4.
24. Miloševic-Djordjevic O, Grujicic D, Vaskovic Z, Marinkovic D. High micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes of untreated cancer patients irrespective of gender, smoking and cancer sites. Tohoku J Exp Med 2010;220:115-20.
25. Vrndic OB, Miloševic-Djordjevic OM, Teodorovic LCM, Jeremic MZ, Stošic IM, Grujicic DV, et al. Correlation between micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and retention of 131-I in thyroid cancer patients. Tohoku J Exp Med 2013;229;115-24.
26. Zanzonico PB. Radiation dose to patients and relatives incident to 131I therapy. Thyroid 1997;7:199-204.
27. Cebulska-Wasilewska A, Krzysiek M, Krajewska G, Stępień A, Krajewski P. Retrospective biological dosimetry at low and high doses of radiation and radioiodine impact on individual susceptibility to ionizing radiation. Genome Integr 2017;8:2.
28. Seo GH, Cho YY, Chung JH, Kim SW. Increased risk of leukemia after radioactive iodine therapy in patients with thyroid cancer: a nationwide, population-based study in Korea. Thyroid 2015;25:927-34.
29. Teng CJ, Hu YW, Chen SC, Yeh CM, Chiang HL, Chen TJ, et al. Use of Radioactive Iodine for Thyroid Cancer and Risk for Second Primary Malignancy: A Nationwide Population-Based Study. J Natl Cancer Inst 2015;108. pii: djv314.
30. Awa AA. Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. G. Chromosome aberrations in somatic cells. J Radiat Res 1975;16:122-31 .
31. Awa AA. Review of thirty years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II. Biological effects. B. Genetic effects. 2. Cytogenetic study. J Radiat Res 1975;16:75-81.
32. Awa AA, Sofuni T, Honda T, Itoh M, Neriishi S, Otake M. Relationship between the radiation dose and chromosome aberrations in atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. J Radiat Res 1978;19:126-40.
33. Livingston GK, Escalona M, Foster A, Balajee AS. Persistent in vivo cytogenetic effects of radioiodine therapy: a 21-year follow-up study using multicolor FISH. J Radiat Res 2017;59:10-7.